ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ Αρ. Φύλλου 2961

31 Δεκεμβρίου 2015

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ

Αριθμ. Α2γ/Γ.Π οικ.97267 (1)

Τροποποίηση των αριθμ. Α2γ/Γ.Π οικ. 26519/6-4-2015 (ΦΕΚ 736 Β΄) και Α2γ/Γ.Ποικ.47112/23-6-2015 (ΦΕΚ 1342 Β΄) υπουργικών αποφάσεων.

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΚΑΙ
Ο ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις:

α) Του άρθρου 38 του Ν. 1366/1983 (ΦΕΚ 81 Α΄) «Τροποποιήσεις διατάξεων του Ποινικού Κώδικα των Δικηγόρων, ρύθμισης θεμάτων της Δικαιοσύνης και άλλες διατάξεις»,

β) των παρ. 3, 4, 5 του άρθρου 4 του Ν. 1579/1985 (ΦΕΚ 217 Α΄) «Ρυθμίσεις για την εφαρμογή και ανάπτυξη του Εθνικού Συστήματος Υγείας και άλλες διατάξεις,

γ) της παρ. 1 του άρθρου 54 του Ν. 1759/1988 (ΦΕΚ 50Α΄) «Ασφαλιστική κάλυψη ανασφάλιστων ομάδων βελτίωσης της κοινωνικοασφαλιστικής προστασίας και άλλες διατάξεις»,

δ) της παρ. 1 του άρθρου 28 του Ν. 2646/1998 (ΦΕΚ 236 Α΄) «Ανάπτυξη του Εθνικού Συστήματος Κοινωνικής Φροντίδας και άλλες διατάξεις»,

ε) της παρ. 1 του άρθρου 26 του Ν. 2519/1997 (ΦΕΚ 265 Α΄) «Ανάπτυξη και εκσυγχρονισμός του Εθνικού Συστήματος Υγείας, οργάνωσης των υγειονομικών υπηρεσιών, ρυθμίσεις για το φάρμακο και άλλες διατάξεις»,

στ) της παρ. Δ του άρθρου 23 του Ν. 3730/2008 «Προστασία ανηλίκων από τον καπνό και τα αλκοολούχα ποτά και άλλες διατάξεις» (ΦΕΚ 262 Α΄),

ζ) της παρ. 29 του άρθρου 66 του Ν. 3984/2011 (ΦΕΚ 150 Α΄) «Δωρεά και μεταμόσχευση οργάνων και άλλες διατάξεις»,

η) του κεφ. δεύτερου του Ν. 4024/2011 (ΦΕΚ 226 Α΄) «Συνταξιοδοτικές ρυθμίσεις ενιαίο μισθολόγιο-βαθμολόγιο, εργασιακή εφεδρεία και άλλες διατάξεις εφαρμογής του μεσοπρόθεσμου πλαισίου δημοσιονομικής στρατηγικής 2012-2015», όπως τροποποιήθηκε και ισχύει,

θ) των παρ. 2 και 3 του άρθρου 28 του Ν. 4025/2011 (ΦΕΚ 228 Α΄) «Ανασυγκρότηση Φορέων Κοινωνικής Αλληλεγγύης, Κέντρα Αποκατάστασης, Αναδιάρθρωση ΕΣΥ και άλλες διατάξεις»,

ι) της παρ. Β3 του άρθρου δεύτερου του Ν. 4163/2013 «Κύρωση της Πράξης Νομοθετικού Περιεχομένου «Τροποποίηση του άρθρου 1 της από 30.10.2012 Πράξης Νομοθετικού Περιεχομένου, η οποία κυρώθηκε με το άρθρο πρώτο του Ν. 4118/2013 «Κύρωση της Πράξης Νομοθετικού Περιεχομένου «Ρυθμίσεις για την αντιμετώπιση των εξαιρετικά επειγουσών και απρόβλεπτων αναγκών του κοινωφελούς, μη κερδοσκοπικού ιδρύματος με την επωνυμία «ΚΟΙΝΩΦΕΛΕΣ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΡΙΚΟΣ ΝΤΥΝΑΝ» και άλλες διατάξεις (Α΄ 32)» (ΦΕΚ 155 Α΄)

ια) του άρθρου 22 του Ν. 4208/2013 (ΦΕΚ 252 Α) «Ρυθμίσεις Υπουργείου Υγείας και άλλες διατάξεις», όπως τροποποιήθηκε και ισχύει,

ιβ) της παρ. 2 του άρθρου 2 και της παρ. 8 του άρθρου 3 του Ν. 4238/2014 (ΦΕΚ 38 Α΄) «Πρωτοβάθμιο Εθνικό Δίκτυο Υγείας (Π.Ε.Δ.Υ), αλλαγή σκοπού Ε.Ο.Π.Υ.Υ. και λοιπές διατάξεις» , όπως τροποποιήθηκε και ισχύει,

ιγ) του άρθρου 1 του Ν. 4250/2014 (ΦΕΚ 74 Α΄) «Διοικητικές Απλουστεύσεις- Καταργήσεις, Συγχωνεύσεις Νομικών Προσώπων και Υπηρεσιών του Δημοσίου Τομέα-Τροποποίηση Διατάξεων του Π.δ. 318/1992 (Α΄ 161) και λοιπές ρυθμίσεις»

ιδ) του Ν.4251/2014 (ΦΕΚ 80 Α΄) «Κώδικας Μεταναστευτικής και Κοινωνικής Ένταξης και λοιπές διατάξεις»

ιε) των άρθρων 8, 9, 10 και 118 του Ν. 4316/2014 (ΦΕΚ 270 Α΄) «Ίδρυση παρατηρητηρίου άνοιας, βελτίωση περιγεννητικής φροντίδας, ρυθμίσεις θεμάτων αρμοδιότητας Υπουργείου Υγείας και άλλες διατάξεις»,

ιστ) του άρθρου 27 του Ν. 4320/2015 (ΦΕΚ 29 Α΄) «Ρυθμίσεις για τη λήψη άμεσων μέτρων για την αντιμετώπιση της ανθρωπιστικής κρίσης, την οργάνωση της Κυβέρνησης και των Κυβερνητικών οργάνων και λοιπές διατάξεις»,

ιζ) του άρθρου 1 του Ν.δ. 67/1968 (ΦΕΚ 303 Α΄) «Περί λήψεως μέτρων διά την κάλυψιν των υγειονομικών αναγκών της υπαίθρου», όπως τροποποιήθηκε και ισχύει

ιη) του Π.δ. 106/2014 (ΦΕΚ 73 Α΄) «Οργανισμός του Υπουργείου Υγείας», όπως τροποποιήθηκε και ισχύει,

ιθ) του Π.δ. 73/2015 (ΦΕΚ 165 Α΄) «Διορισμός Αντιπροέδρου της Κυβέρνησης, Υπουργών, Αναπληρωτών Υπουργών και Υφυπουργών»,

2. Την περ.α της παρ.1 του άρθρου 1 της αριθμ. Υ25/6-10-2015 (ΦΕΚ 2144 Β΄) απόφασης του Πρωθυπουργού «Ανάθεση αρμοδιοτήτων στον Αναπληρωτή Υπουργό Υγείας Παύλο Πολάκη»,

3. Την αριθμ. Α2γ/Γ.Π οικ. 26519/6-4-2015 (ΦΕΚ 736 Β΄) υπουργική απόφαση «Αντικατάσταση της αριθμ. Α2γ/Γ.Π οικ. 112324/24-12-2014» υπουργικής απόφασης (ΦΕΚ 3687 Β΄)» ,

4. Την αριθμ. Α2γ/Γ.Π οικ. 47112/23-6-2015 υπουργική απόφαση «Τροποποίηση της αριθμ. Α2γ/Γ.Π οικ. 26519/ 6-4-2015 υπουργικής απόφασης (ΦΕΚ 736 Β΄)» (ΦΕΚ 1342 Β΄),

5. Το γεγονός ότι από τις διατάξεις της παρούσας απόφασης δεν προκαλείται πρόσθετη δαπάνη σε βάρος του κρατικού προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Α. Οι παράγραφοι Α και Β της αριθμ. Α2γ/Γ.Π οικ. 47112/23-6-2015 υπουργικής απόφασης «Τροποποίηση της αριθμ. Α2γ/Γ.Π οικ. 26519/6-4-2015 υπουργικής απόφασης (ΦΕΚ 736 Β΄)» (ΦΕΚ 1342 Β΄) τροποποιούνται και αντικαθίστανται ως ακολούθως:

Κάθε ενδιαφερόμενος ιατρός έχει δικαίωμα υποβολής μιας και μόνον έντυπης αίτησης στην οποία δηλώνει από μία μέχρι και δέκα προτιμήσεις. Η δέκατη προτίμηση θα αφορά σε Νομό και θα δηλώνεται η ονομασία του νομού χωρίς κωδικό.

Β. Επιπλέον σε περίπτωση που υποψήφιος ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου είναι επιτυχών στην δέκατη επιλογή, τοποθετείται σε κενή θέση του Π.Ε.Δ.Υ. - Περιφερειακού Ιατρείου, Π.Ε.Δ.Υ-Κέντρου Υγείας, ή Γενικού Νοσοκομείου - Κέντρου Υγείας του οικείου Νομού, μη συμπεριλαμβανομένων των κενών θέσεων σε γραμμές πλοίων, με κριτήριο την παλαιότερη ημερομηνία κένωσης και μη κάλυψης της θέσης, σύμφωνα με τα στοιχεία της υπηρεσίας μας.

Γ.ΣτηνπαράγραφοΕτηςαριθμ.Α2γ/Γ.Ποικ.26519/6-4-2015 υπουργικής απόφασης «Αντικατάσταση της αριθμ. Α2γ/Γ.Π οικ. 112324/24-12-2014» υπουργικής απόφασης (ΦΕΚ 3687 Β΄)» (ΦΕΚ 736 Β΄) προστίθεται εδάφιο και διαμορφώνεται ως ακολούθως:

Μετά την έκδοση των οριστικών αποτελεσμάτων της πρόσκλησης ενδιαφέροντος και εντός πέντε (5) εργασίμων ημερών οι μη επιτυχόντες ιατροί που επιθυμούν θα υποβάλουν αίτηση συμπληρωματική της αρχικής στην οποία θα δηλώνουν από μία μέχρι και πέντε προτιμήσεις. Η υπηρεσία μας, σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια επιλογής ιατρών υπηρεσίας υπαίθρου (υπόχρεων και επί θητεία), θα εκδίδει και δεύτερο πίνακα αποτελεσμάτων προκειμένου να καλυφθούν από τους μη επιτυχόντες ιατρούς οι κενές θέσεις που έχουν προκύψει. Κατά τα λοιπά ισχύει η αριθμ. Α2γ/Γ.Π οικ. 26519/6-4-2015 (ΦΕΚ 736 Β΄) υπουργική απόφαση.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 15 Δεκεμβρίου 2015

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ
ΑΝΔΡΕΑΣ ΞΑΝΘΟΣ

Ο ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΥΠΟΥΡΓΟΣ
ΠΑΥΛΟΣ ΠΟΛΑΚΗΣ

Αριθμ. Α1α/97327 (2)

Έγκριση ωρών υπερωριακής απασχόλησης σε δέκα-έξι (16) υπαλλήλους μονίμους και με σχέση εργασίας Ιδιωτικού Δικαίου Αορίστου Χρόνου, που υπηρετούν στο Υπουργείο Υγείας.

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις:

α) Του άρθρου 20 του Ν. 4024/2011 (ΦΕΚ 226/Α΄/27-10-2011) «Συνταξιοδοτικές ρυθμίσεις, ενιαίο μισθολόγιο βαθμολόγιο, εργασιακή εφεδρεία και άλλες διατάξεις εφαρμογής του μεσοπρόθεσμου πλαισίου δημοσιονομικής στρατηγικής 2012-2015».

β) Της παρ. 1 του άρθρου 45 του Ν. 4071/2012 (ΦΕΚ 85/Α΄/11-4-2012) και το άρθρο 176 του Ν. 4261/2014 (ΦΕΚ 117/5-5-2014)

γ) Του Π.δ. 73/2015 (ΦΕΚ 40/Α΄/23-9-2015) «Διορισμός Αντιπροέδρου της Κυβέρνησης, Υπουργών, Αναπληρωτών Υπουργών και Υφυπουργών.

δ) Του Π.δ. 106/2014 (ΦΕΚ 173/Α΄/28-8-2014) «Οργανισμός του Υπουργείου Υγείας όπως τροποποιήθηκε και ισχύει».

ε) Το Π.δ. 24/2015 (ΦΕΚ 20/Α΄/27-1-2015) «Σύσταση και μετονομασία Υπουργείων μεταφορά της Γενικής Γραμματείας Κοινωνικών Ασφαλίσεων.

2. Την απόφαση αριθμ. Α1α/Γ.Π.οικ. 32043/4-5-2015 (ΦΕΚ 831/14-5-2015) Υπουργού Υγείας, «Καθορισμός ωραρίου εργασίας των υπαλλήλων που ασκούν καθήκοντα φύλαξης».

3. Το γεγονός ότι από την απόφαση αυτή θα προκληθεί δαπάνη ύψους 40.000 ευρώ η οποία θα καλυφθεί από τις πιστώσεις του Προϋπολογισμού του 2016 και ειδικότερα από τους ΚΑΕ 0511 και ΚΑΕ 0512 του Φ. 110, αποφασίζουμε:

Την έγκριση υπερωριακής απασχόλησης, νυχτερινής εργασίας καθώς και εργασία Κυριακών και εξαιρέσιμων ημερών καθ' υπέρβαση του υποχρεωτικού ωραρίου, έως 31-12-2016, σε δέκα-έξι (16) υπαλλήλους μονίμους και με σχέση εργασίας Ιδιωτικού Δικαίου Αορίστου Χρόνου υπαλλήλους (φύλακες) του Υπουργείου Υγείας που θα απασχοληθούν υπερωριακά λόγω αναγκών που προκύπτουν για την επί 24ώρου βάσεως φύλαξη του Τμήματος Διαχείρισης Υλικού και Κεντρικής Αποθήκης Υλικού, του Σταθμού Αυτοκινήτων και των κτιρίων της Κεντρικής Υπηρεσίας. Οι ώρες απασχόλησης για τον καθένα από

τους ανωτέρω υπαλλήλους θα ορίζονται ανάλογα με τις ανάγκες που θα παρουσιαστούν για την επί 24ώρου βασική φύλαξη των ανωτέρω αναφερομένων Υπηρεσιών του Υπουργείου μας.

Οι ώρες συνολικά και για τους δεκαέξι (16) υπαλλήλους κατανέμονται ως εξής:

α) Μέχρι δύο χιλιάδες τετρακόσια εξήντα (2.460) ώρες απογευματινής εργασίας, μέχρι 22ης ώρας, πέραν του υποχρεωτικού ωραρίου.

β) Μέχρι χίλιες διακόσιες πενήντα (1.250) ώρες νυχτερινής εργασίας από 22ης ώρας μέχρι 6ης πρωινής πέρα της υποχρεωτικής.

γ) Μέχρι χίλιες πεντακόσιες πενήντα (1.550) ώρες για εργασία Κυριακών και εξαιρέσιμων, πέραν της υποχρεωτικής, από 6ης πρωινής μέχρι 22ης ώρας και από 22ης ώρας μέχρι 6ης πρωινής.

Οι ώρες απογευματινής υπερωριακής εργασίας δεν θα υπερβαίνουν τις είκοσι (20) ώρες ανά υπάλληλο μηνιαίως, καθώς επίσης δεν θα υπερβαίνουν τις δεκαέξι (16) ώρες μηνιαίως ανά υπάλληλο, α) οι ώρες νυχτερινής εργασίας και β) οι ώρες Κυριακών και εξαιρέσιμων ημερών.

Η δαπάνη που προκύπτει από την ανωτέρω υπερωριακή εργασία δεν υπερβαίνει το ύψος της εγγεγραμμένης πίστωσης του προϋπολογισμού οικονομικού έτους 2016.

Υπεύθυνοι για την παρακολούθηση και τον έλεγχο πραγματικής παροχής της υπερωριακής απασχόλησης ορίζονται οι Προϊστάμενοι του Τμήματος Διοικητικής Μέριμνας και Αυτοκινήτων της Διεύθυνσης Διοικητικών Υπηρεσιών και Υποστήριξης και του Τμήματος Διαχείρισης Υλικού και Κεντρικής Αποθήκης της Διεύθυνσης Προμηθειών και Διαχείρισης Υλικού του Υπουργείου Υγείας.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 17 Δεκεμβρίου 2015

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ

ΑΝΔΡΕΑΣ ΞΑΝΘΟΣ

Αριθμ. απόφ. Ο-347 (3)

Τροποποίηση της υπ' αριθμ. 0-833/18η/6-10-2008 απόφασης ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ 135Β΄/24-1-2009) περί καθορισμού των Κατευθυντηρίων Γραμμών της Ε.Ε. σχετικά με τις «Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης» όπως έχει τροποποιηθεί από τις αποφάσεις: 1) υπ' αριθμ. 23022 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 779/29-04-2009, 2) υπ' αριθμ. 69251 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 2255/20-10-2009, 3) υπ' αριθμ. 62060 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 1586/30-09-2010, 4) υπ' αριθμ. 0-209/7 απόφαση, ΦΕΚ Β΄2115/22-09-2011, 5) υπ' αριθμ. 0-379/73η απόφαση, ΦΕΚ Β΄1631/10-05-2012, 6) υπ'αριθμ. 0-9/1η/21-1-2013 απόφαση, ΦΕΚ Β΄351/19-2-2013, 7) υπ' αριθμ. 0-156/3η/13-3-2014 απόφαση, ΦΕΚ Β΄1200/12-5-2014 8) υπ' αριθμ. 0-379/12η/15-9-2014 απόφαση, ΦΕΚ Β΄2857/23-10-2014, 9) υπ' αριθμ. 0-121/3η/27-4-2015 απόφαση, ΦΕΚ Β΄978/28-5-2015.

ΤΟ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΤΟΥ ΕΘΝΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
(Συνεδρίαση: 10η/04-11-2015)

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις του άρθρου 3 παρ. 1β, 1δ και 10 και του άρθρου 2 του Ν. 1316/1983 (ΦΕΚ Α΄ 3/11-01-1983) όπως το τελευταίο αντικαταστάθηκε με το άρθρο 1 του Ν. 1965/1991 (ΦΕΚ Α΄146/26-09-1991).

2. Το άρθρο 6 παρ.Ι εδ.6 του Ν. 1316/1983 (ΦΕΚ Α΄ 3/11-01-1983) όπως αντικαταστάθηκε από το αρθ.25 περίπτωση 2 του Ν.3730/2008 (ΦΕΚ Α΄ 262/23-12-2008).

3. Τις διατάξεις της Δ.ΥΓ.3α/Γ.Π. 32221 απόφαση (ΦΕΚ 1049 Β΄/29-4-2013) περί Εναρμόνισης Της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ.2001/83/ΕΚ (1.311 28-11-2001).

4. Τις διατάξεις της αριθμ. 282371/31-05-2006 (ΦΕΚ Β΄ 731/16-06-2006) κοινής υπουργικής απόφασης περί Εναρμόνισης Της Ελληνικής Νομοθεσίας προς τις ΟΔ.2001/82/ΕΚ (1.311 28-11-2001) και 2004/28/ΕΚ(Ι 136/30-04-2004).

5. Τις διατάξεις της ΔΥΓ 3α/7567/23-07-2008 (ΦΕΚ Β΄ 1562/06-08-2008) περί Προσαρμογής της Ελληνικής Νομοθεσίας προς την ΟΔ.2003/94/ΕΚ (1.262 14-10-2003).

6. Τις διατάξεις της υπ' αριθμ. 313314/25-01-1994 (ΦΕΚ Β΄ 52/28-01-1994) υπουργικής απόφασης «Θέσπιση γενικών αρχών και κατευθύνσεων για την Παρασκευή φαρμάκων προοριζομένων για κτηνιατρική χρήση, σε συμμόρφωση με την ΟΔ.91/412/ΕΟΚ (Ι228 17-08-1991).

7. Την Τ.Ε. 11/2015 Εισήγηση του Τμήματος Επιθεώρησης του ΕΟΦ.

8. Το γεγονός ότι από τις διατάξεις της παρούσας απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του Κρατικού Προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Την τροποποίηση της υπ'αριθμ. 0-833/18η/6-10-2008 απόφασης ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ 135Β/24-1-2009) περί καθορισμού των Κατευθυντηρίων Γραμμών της Ε.Ε. σχετικά με τις «Αρχές και τους Κανόνες Καλής Παραγωγής για τα Φάρμακα και τα δοκιμαζόμενα φάρμακα ανθρώπινης χρήσης» όπως έχει τροποποιηθεί από τις αποφάσεις:

1) υπ' αριθμ. 23022 απόφαση, ΦΕΚ Β΄779/29-04-2009,
2) υπ' αριθμ. 69251 απόφαση, ΦΕΚ Β΄2255/20-10-2009
3) υπ' αριθμ. 62060 απόφαση, ΦΕΚ Β΄1586/30-09-2010
4) υπ' αριθμ. 0-209/7 απόφαση, ΦΕΚ Β΄2115/22-09-2011
5) υπ' αριθμ. 0-379/73η απόφαση, ΦΕΚ Β΄1631/10-05-2012
6) υπ' αριθμ. 0-9/1 η/21 -1-2013 απόφαση, ΦΕΚ Β΄351/19-2-2013,
7) υπ' αριθμ. 0-156/3η/13-3-2014 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 1200/12-5-2014,
8) υπ' αριθμ. 0-379/12η/15-9-2014 απόφαση, ΦΕΚ Β΄ 2857/23-10-2014,
9) υπ' αριθμ. 0-121/3η/27-4-2015 απόφαση, ΦΕΚ Β΄978/28-5-2015, ως ακολούθως:

Α) Το Παράρτημα 15 (Ελεγχος Καταλληλότητας και Επικύρωση Αξιοπιστίας) να αντικατασταθεί με το κείμενο που επισυνάπτεται.

Β) Η παρούσα απόφαση ισχύει από τη δημοσίευσή της.

Παράρτημα 15:
Έλεγχος Καταλληλότητας (Qualification)
και Επικύρωση Αξιοπιστίας (Validation)

Αρχή

Το Παράρτημα περιγράφει τις αρχές του ελέγχου καταλληλότητας και της επικύρωσης αξιοπιστίας που εφαρμόζονται στις εγκαταστάσεις, τον εξοπλισμό, τα υποστηρικτικά συστήματα (utilities) και τις διεργασίες, που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προαιρετικός συμπληρωματικός οδηγός για δραστικές α' ύλες χωρίς να εισάγει επιπλέον απαιτήσεις στο EudraLex, Τόμος 4, Μέρος ΙΙ. Αποτελεί απαίτηση των Κανόνων Καλής Παραγωγής, οι παραγωγοί να ελέγ-

χουν τις κρίσιμες πτυχές των δραστηριοτήτων τους, μέσω του ελέγχου καταλληλότητας και της επικύρωσης αξιοπιστίας σε όλο τον κύκλο ζωής του προϊόντος και της διεργασίας. Κάθε προγραμματισμένη αλλαγή στις εγκαταστάσεις, τον εξοπλισμό, τα υποστηρικτικά συστήματα και τις διεργασίες, που μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του προϊόντος, θα πρέπει να είναι επίσημα τεκμηριωμένη και η επίδραση στην επικυρωμένη κατάσταση ή την στρατηγική ελέγχου να έχει αξιολογηθεί. Επίσης θα πρέπει να επικυρώνεται η αξιοπιστία των μηχανογραφημένων συστημάτων που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του Παραρτήματος 11. Οι σχετικές ιδέες και οδηγίες που παρουσιάζονται στα ICH Q8, Q9, Q10 και Q11 θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη.

Γενικά

Μία προσέγγιση διαχείρισης κινδύνου στην ποιότητα θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλο τον κύκλο ζωής του προϊόντος. Ως μέρος του συστήματος διαχείρισης του κινδύνου στην ποιότητα, οι αποφάσεις σχετικά με τον σκοπό και την έκταση του ελέγχου καταλληλότητας και της επικύρωσης αξιοπιστίας θα πρέπει να βασίζονται σε αιτιολογημένη και τεκμηριωμένη αξιολόγηση κινδύνου των εγκαταστάσεων, του εξοπλισμού, των υποστηρικτικών συστημάτων και των διεργασιών. Η αναδρομική επικύρωση αξιοπιστίας (retrospective validation) δεν θεωρείται πλέον αποδεκτή προσέγγιση. Τα πρωτογενή δεδομένα που υποστηρίζουν τις μελέτες του ελέγχου καταλληλότητας και/ή της επικύρωσης αξιοπιστίας και λαμβάνονται από πηγές εκτός των προγραμμάτων του παραγωγού μπορούν να χρησιμοποιηθούν, με την προϋπόθεση ότι αυτή η προσέγγιση έχει αιτιολογηθεί και ότι υπάρχει επαρκής διασφάλιση για την εφαρμογή ελέγχων καθόλη τη διάρκεια λήψης των δεδομένων.

1. ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ

1.1. Όλες οι δραστηριότητες ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης αξιοπιστίας, θα πρέπει να σχεδιάζονται και να λαμβάνουν υπόψη τον κύκλο ζωής των εγκαταστάσεων, του εξοπλισμού, των υποστηρικτικών συστημάτων, της διεργασίας και του προϊόντος.

1.2. Οι δραστηριότητες ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης αξιοπιστίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται μόνο από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό που ακολουθεί εγκεκριμένες διαδικασίες.

1.3. Το προσωπικό που εμπλέκεται στον έλεγχο καταλληλότητας/επικύρωση αξιοπιστίας θα πρέπει να αναφέρει, όπως προσδιορίζεται στο φαρμακευτικό σύστημα ποιότητας, αν και αυτό μπορεί να μην είναι απαραίτητο, σε μια λειτουργία διαχείρισης ποιότητας ή διασφάλισης ποιότητας. Ωστόσο, θα πρέπει να υπάρχει κατάλληλη επίβλεψη της ποιότητας σε όλο τον κύκλο ζωής της επικύρωσης αξιοπιστίας.

1.4. Τα βασικά στοιχεία του προγράμματος ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης αξιοπιστίας της μονάδας θα πρέπει να είναι ξεκάθαρα ορισμένα και τεκμηριωμένα στο Κύριο Σχέδιο Επικύρωσης Αξιοπιστίας (Validation Master Plan) ή σε ισοδύναμο έγγραφο.

1.5. Το Κύριο Σχέδιο Επικύρωσης Αξιοπιστίας ή το ισοδύναμο έγγραφο θα πρέπει να ορίζει το σύστημα ελέγχου καταλληλότητας/επικύρωσης αξιοπιστίας και να περιλαμβάνει ή να κάνει αναφορά σε πληροφορίες τουλάχιστον στα παρακάτω:

i. Πολιτική ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης αξιοπιστίας,
ii. Την οργανωτική δομή, περιλαμβανομένων των ρόλων και υπευθυνοτήτων για τις δραστηριότητες ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης αξιοπιστίας,
iii. Συνοπτική περιγραφή των εγκαταστάσεων, του εξοπλισμού, των συστημάτων, των διεργασιών και της κατάστασης ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης αξιοπιστίας,
iv. Έλεγχος αλλαγών και διαχείριση αποκλίσεων για τον έλεγχο καταλληλότητας και επικύρωσης αξιοπιστίας,
v. Οδηγίες για την θέσπιση κριτηρίων αποδοχής,
vi. Αναφορές σε υπάρχοντα έγγραφα,
vii. Την στρατηγική ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης αξιοπιστίας, περιλαμβανομένου και του επανελέγχου καταλληλότητας, όπου εφαρμόζεται.

1.6. Για μεγάλα και σύνθετα έργα, ο σχεδιασμός λαμβάνει αυξημένη σημασία και ξεχωριστά σχέδια επικύρωσης αξιοπιστίας μπορεί να ενισχύσουν την σαφήνεια.

1.7. Μια προσέγγιση διαχείρισης κινδύνου στην ποιότητα θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τις δραστηριότητες ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης αξιοπιστίας. Υπό το φως της αυξημένης γνώσης και κατανόησης από κάθε αλλαγή κατά τη διάρκεια του έργου ή την παραγωγή για εμπορική χρήση, οι αξιολογήσεις κινδύνου θα πρέπει να επαναλαμβάνονται, όπως απαιτείται. Ο τρόπος, με τον οποίο οι αξιολογήσεις κινδύνου χρησιμοποιούνται για να υποστηρίξουν τις δραστηριότητες ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης αξιοπιστίας, θα πρέπει να είναι ξεκάθαρα τεκμηριωμένος.

1.8. Κατάλληλοι έλεγχοι θα πρέπει να ενσωματωθούν στις εργασίες ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης αξιοπιστίας, ώστε να διασφαλίσουν την ακεραιότητα όλων των δεδομένων που έχουν ληφθεί.

2. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ, ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ ΤΟΥ ΚΥΡΙΟΥ ΣΧΕΔΙΟΥ ΕΠΙΚΥΡΩΣΗΣ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ

2.1. Οι πρακτικές καλής τεκμηρίωσης είναι σημαντικές για την υποστήριξη της διαχείρισης γνώσης σε όλο τον κύκλο ζωής του προϊόντος.

2.2. Όλα τα έγγραφα που δημιουργούνται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας και την επικύρωση αξιοπιστίας θα πρέπει να εγκρίνονται και να αδειοδοτούνται από το κατάλληλο προσωπικό, όπως ορίζεται στο φαρμακευτικό σύστημα ποιότητας.

2.3. Η συσχέτιση μεταξύ εγγράφων σε σύνθετα έργα επικύρωσης αξιοπιστίας θα πρέπει να ορίζεται ξεκάθαρα.

2.4. Τα πρωτόκολλα επικύρωσης αξιοπιστίας θα πρέπει να προετοιμάζονται και να ορίζουν τα κρίσιμα συστήματα, χαρακτηριστικά και παραμέτρους και τα σχετιζόμενα κριτήρια αποδοχής.

2.5. Τα έγγραφα ελέγχου καταλληλότητας μπορεί να συνδυάζονται μεταξύ τους, όπου είναι δυνατόν, π.χ. έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης (IQ) και έλεγχος καταλληλότητας λειτουργίας (OQ).

2.6. Όπου τα πρωτόκολλα επικύρωσης αξιοπιστίας και οποιαδήποτε άλλη τεκμηρίωση παρέχεται από τρίτα μέρη που παρέχουν υπηρεσίες επικύρωσης αξιοπιστίας, το κατάλληλο προσωπικό στην παραγωγική μονάδα θα πρέπει να επιβεβαιώσει πριν την έγκριση, την καταλληλότητα και την συμμόρφωση με τις εσωτερικές διαδικασίες. Τα πρωτόκολλα των προμηθευτών μπορούν

να συμπληρώνονται από επιπλέον τεκμηρίωση/πρωτόκολλα ελέγχου, πριν χρησιμοποιηθούν.

2.7. Οποιεσδήποτε σημαντικές αλλαγές του εγκεκριμένου πρωτοκόλλου κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης, π.χ. κριτήρια αποδοχής, παράμετροι λειτουργίας, κ.α., θα πρέπει να καταγράφονται ως αποκλίσεις και να αιτιολογούνται επιστημονικά.

2.8. Τα αποτελέσματα που αποτυγχάνουν να ικανοποιήσουν τα προκαθορισμένα κριτήρια αποδοχής θα πρέπει να καταγράφονται ως απόκλιση και να διερευνώνται πλήρως με βάση τις τοπικές διαδικασίες. Κάθε επίδραση στην επικύρωση αξιοπιστίας θα πρέπει να αναπτύσσεται στην έκθεση.

2.9. Η ανασκόπηση και τα συμπεράσματα της επικύρωσης αξιοπιστίας θα πρέπει να συντάσσονται και τα λαμβανόμενα αποτελέσματα να συνοψίζονται ως προς τα κριτήρια αποδοχής. Κάθε επακόλουθη αλλαγή στα κριτήρια αποδοχής θα πρέπει να τεκμηριώνεται επιστημονικά, καθώς και να πραγματοποιείται μια τελική σύσταση ως προς το αποτέλεσμα της επικύρωσης αξιοπιστίας.

2.10. Μια επίσημη αποδέσμευση για το επόμενο στάδιο στη διεργασία ελέγχου καταλληλότητας και επικύρωσης αξιοπιστίας θα πρέπει να πραγματοποιείται από το σχετικό υπεύθυνο προσωπικό είτε ως μέρος της έγκρισης της έκθεσης επικύρωσης της αξιοπιστίας, είτε ως ξεχωριστό συνοπτικό έγγραφο. Υπό όρους έγκριση για την μετάβαση στο επόμενο στάδιο ελέγχου καταλληλότητας μπορεί να δοθεί όταν συγκεκριμένα κριτήρια αποδοχής ή αποκλίσεις δεν έχουν πλήρως αντιμετωπιστεί και υπάρχει τεκμηριωμένη αξιολόγηση για την μη ύπαρξη σημαντικού αντίκτυπου στην επόμενη δραστηριότητα.

3. ΣΤΑΔΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ ΓΙΑ ΕΞΟΠΛΙΣΜΟ, ΕΓΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ, ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

3.1. Κατά τις δραστηριότητες ελέγχου καταλληλότητας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όλα τα στάδια από την αρχική ανάπτυξη των προδιαγραφών απαιτήσεων χρήστη έως το τέλος της χρήσης του εξοπλισμού, των εγκαταστάσεων, των υποστηρικτικών συστημάτων ή των συστημάτων. Τα κύρια στάδια και μερικά προτεινόμενα κριτήρια (αν και αυτό εξαρτάται από τις ιδιαίτερες περιστάσεις του έργου και μπορεί να διαφέρουν) που θα μπορούσαν να περιληφθούν σε κάθε στάδιο, φαίνονται στη συνέχεια:

Προδιαγραφές απαιτήσεων χρήστη (User requirements specification (URS))

3.2. Οι προδιαγραφές του εξοπλισμού, των εγκαταστάσεων, των υποστηρικτικών συστημάτων ή των συστημάτων θα πρέπει να περιλαμβάνονται στις προδιαγραφές απαιτήσεων χρήστη και/ή στις λειτουργικές προδιαγραφές. Τα ουσιώδη στοιχεία της ποιότητας θα πρέπει να ενσωματωθούν σε αυτό το στάδιο και κάθε κίνδυνος για τους Κανόνες Καλής Παραγωγής θα πρέπει να έχει μειωθεί σε ένα αποδεκτό επίπεδο. Οι προδιαγραφές των απαιτήσεων χρήστη θα πρέπει να αποτελούν σημείο αναφοράς κατά το κύκλο ζωής της επικύρωσης αξιοπιστίας.

Έλεγχος καταλληλότητας σχεδιασμού (Design qualification) (DQ))

3.3. Το επόμενο στοιχείο του ελέγχου καταλληλότητας του εξοπλισμού, των εγκαταστάσεων, των υποστηρικτικών συστημάτων ή των συστημάτων είναι ο έλεγχος καταλληλότητας σχεδιασμού, όπου θα πρέπει να αποδεικνύεται και να τεκμηριώνεται η συμμόρφωση του σχεδιασμού με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής. Οι απαιτήσεις των προδιαγραφών απαιτήσεων χρήστη θα πρέπει να επιβεβαιώνονται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας σχεδιασμού.

Έλεγχος αποδοχής εργοστασίου (Factory acceptance testing (FAT)) / Έλεγχος αποδοχής μονάδας (Site acceptance testing (SAT)

3.4. Ο εξοπλισμός, ειδικά αν ενσωματώνει νέα ή περίπλοκη τεχνολογία, μπορεί να αξιολογείται, αν είναι δυνατόν, στον προμηθευτή πριν την παράδοσή του.

3.5. Πριν την εγκατάσταση, θα πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι ο εξοπλισμός συμφωνεί με τις προδιαγραφές απαιτήσεων χρήστη / λειτουργικές προδιαγραφές στις εγκαταστάσεις του προμηθευτή, όπου εφαρμόζεται.

3.6. Ανάλογα με την περίπτωση και όπου αιτιολογείται, η ανασκόπηση της τεκμηρίωσης και ορισμένοι έλεγχοι θα μπορούσαν να πραγματοποιηθούν κατά τον έλεγχο αποδοχής του εργοστασίου (FAT) ή άλλα στάδια, χωρίς την ανάγκη να επαναληφθούν στην μονάδα κατά το IQ/OQ, αν μπορεί να αποδειχθεί ότι η λειτουργικότητα δεν επηρεάζεται από την μεταφορά και την εγκατάσταση.

3.7. Ο έλεγχος αποδοχής εργοστασίου (FAT) μπορεί να συμπληρώνεται από την εκτέλεση του ελέγχου αποδοχής μονάδας (SAT) μετά την παραλαβή του εξοπλισμού στην μονάδα παραγωγής.

Έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης (Installation Qualification) (IQ))

3.8. Ο έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης θα πρέπει να πραγματοποιείται στον εξοπλισμό, στις εγκαταστάσεις, τα υποστηρικτικά συστήματα ή τα συστήματα.

3.9. Ο έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης θα πρέπει να περιλαμβάνει, χωρίς να περιορίζεται, τα παρακάτω:

i. Επαλήθευση της σωστής εγκατάστασης των εξαρτημάτων, των οργάνων, του εξοπλισμού, των σωληνώσεων και των υπηρεσιών σύμφωνα με τα μηχανολογικά σχέδια και τις προδιαγραφές.
ii. Επαλήθευση της σωστής εγκατάστασης με βάση προκαθορισμένα κριτήρια.
iii. Συλλογή και συρραφή των οδηγιών λειτουργίας και εργασίας, και των απαιτήσεων συντήρησης από τον προμηθευτή.
iv. Βαθμονόμηση των οργάνων
v. Επαλήθευση των υλικών κατασκευής

Έλεγχος καταλληλότητας λειτουργίας (Operational Qualification) (OQ))

3.10. Ο έλεγχος καταλληλότητας λειτουργίας συνήθως ακολουθεί το έλεγχο καταλληλότητας εγκατάστασης αλλά ανάλογα με την πολυπλοκότητα του εξοπλισμού, μπορεί να πραγματοποιείται σε συνδυασμό έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης και λειτουργίας.

3.11. Ο έλεγχος καταλληλότητας λειτουργίας θα πρέπει να περιλαμβάνει, χωρίς να περιορίζεται, τα παρακάτω:

i. Ελέγχους που έχουν αναπτυχθεί από την γνώση των διεργασιών, συστημάτων και εξοπλισμού, ώστε να διασφαλίζεται ότι το σύστημα λειτουργεί όπως σχεδιάστηκε

ii. Ελέγχους ώστε να επιβεβαιώνονται τα ανώτερα και κατώτερα όρια λειτουργίας, και/ή οι συνθήκες «χείριστης περίπτωσης»

3.12. Η ολοκλήρωση ενός επιτυχούς ελέγχου καταλληλότητας λειτουργίας θα πρέπει να επιτρέπει την οριστικοποίηση των τυποποιημένων διαδικασιών λειτουργίας και καθαρισμού, την εκπαίδευση των χειριστών και τις απαιτήσεις προληπτικής συντήρησης.

Έλεγχος καταλληλότητας απόδοσης (Performance Qualification) (PQ))

3.13. Ο έλεγχος καταλληλότητας απόδοσης κανονικά ακολουθεί την επιτυχή ολοκλήρωση του ελέγχου καταλληλότητας εγκατάστασης και λειτουργίας. Ωστόσο, μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι σκόπιμο να εκτελεστεί σε συνδυασμό με τον έλεγχο καταλληλότητας λειτουργίας ή την επικύρωση αξιοπιστίας διεργασίας.

3.14. Ο έλεγχος καταλληλότητας απόδοσης θα πρέπει να περιλαμβάνει, χωρίς να περιορίζεται, τα παρακάτω:

i. Ελέγχους, με τη χρήση υλικών παραγωγής, ειδικών υποκατάστατων και παραγόντων προσομοίωσης, που έχει αποδειχθεί ότι έχουν ισοδύναμη συμπεριφορά υπό κανονικές συνθήκες λειτουργίας, με τις χείριστες περιπτώσεις μεγεθών παρτίδας. Η συχνότητα δειγματοληψίας που θα χρησιμοποιηθεί για την επιβεβαίωση του ελέγχου της διεργασίας θα πρέπει να αιτιολογηθεί.

ii. Οι έλεγχοι θα πρέπει να καλύπτουν το εύρος λειτουργίας της διεργασίας, εκτός αν υπάρχει διαθέσιμη τεκμηρίωση από την φάση της ανάπτυξης, που να επιβεβαιώνει το εύρος λειτουργίας.

4. ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ (RE-QUALIFICATION)

4.1. Ο εξοπλισμός, οι εγκαταστάσεις, τα υποστηρικτικά συστήματα και τα συστήματα θα πρέπει να αξιολογούνται με κατάλληλη συχνότητα ώστε να επιβεβαιώνεται ότι παραμένουν σε κατάσταση ελέγχου.

4.2. Όπου απαιτείται επανέλεγχος καταλληλότητας και πραγματοποιείται ανά καθορισμένη χρονική περίοδο, αυτή η περίοδος θα πρέπει να αιτιολογείται και κριτήρια αξιολόγησης να έχουν καθοριστεί. Επιπλέον, η δυνατότητα για μικρές αλλαγές με την πάροδο του χρόνου θα πρέπει να αξιολογείται.

5. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑΣ (PROCESS VALIDATION)

Γενικά

5.1. Οι απαιτήσεις και οι αρχές που περιγράφονται σε αυτή την ενότητα εφαρμόζονται κατά την παραγωγή όλων των φαρμακοτεχνικών μορφών. Καλύπτουν την αρχική επικύρωση αξιοπιστίας νέων διεργασιών, την μετέπειτα επικύρωση αξιοπιστίας τροποποιημένων διεργασιών, την μεταφορά μεταξύ μονάδων και την συνεχιζόμενη επαλήθευση διεργασίας. Σε αυτό το παράρτημα, είναι αυτονόητο, ότι υπάρχει μια εύρωστη (robust) διεργασία ανάπτυξης προϊόντος που να διασφαλίζει την επιτυχή επικύρωση αξιοπιστίας της διεργασίας.

5.2. Η ενότητα 5 θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με την ισχύουσα κατευθυντήρια γραμμή του ΕΜΑ για την επικύρωση αξιοπιστίας.

5.2.1. Η κατευθυντήρια γραμμή για την επικύρωση αξιοπιστίας διεργασίας προορίζεται μόνο για να καθοδηγήσει σχετικά με τις πληροφορίες και τα δεδομένα που πρέπει να παρέχονται κατά την κανονιστική υποβολή. Ωστόσο οι απαιτήσεις των Κανόνων Καλής Παραγωγής για την επικύρωση της αξιοπιστίας διεργασίας εξακολουθούν να υφίστανται σε όλο τον κύκλο ζωής της διεργασίας.

5.2.2. Αυτή η προσέγγιση θα πρέπει να εφαρμόζεται για να συνδεθεί το προϊόν και η διεργασία ανάπτυξης. Θα διασφαλίσει επικύρωση της αξιοπιστίας της διεργασίας εμπορικής παραγωγής και τη διατήρηση της διεργασίας σε κατάσταση ελέγχου κατά τις εμπορικές παραγωγές ρουτίνας.

5.3. Οι διεργασίες παραγωγής μπορεί να αναπτύσσονται με τη χρήση της παραδοσιακής προσέγγισης ή με συνεχή επαλήθευση (continuous verification approach). Ωστόσο, ανεξαρτήτως με την προσέγγιση που χρησιμοποιείται, οι διεργασίες θα πρέπει να αποδεικνύονται ότι είναι εύρωστες (robust) και ότι διασφαλίζουν την σταθερή ποιότητα του προϊόντος, πριν από την αποδέσμευση του στην αγορά. Οι παραγωγικές διεργασίες με τη χρήση παραδοσιακής προσέγγισης θα πρέπει να υποβληθούν σε πρόγραμμα εκ των προτέρων επικύρωσης αξιοπιστίας, όπου είναι δυνατό, πριν από την πιστοποίηση του προϊόντος. Η αναδρομική επικύρωση αξιοπιστίας δεν αποτελεί πλέον αποδεκτή προσέγγιση.

5.4. Η επικύρωση αξιοπιστίας διεργασίας νέων προϊόντων θα πρέπει να καλύπτει όλες τις περιεκτικότητες που προορίζονται για το εμπόριο και όλες τις εγκαταστάσεις παραγωγής. Η προσέγγιση bracketing θα μπορούσε να αιτιολογηθεί για νέα προϊόντα βάσει της εκτενούς γνώσης της διεργασίας από το στάδιο της ανάπτυξης σε συνδυασμό με το κατάλληλο πρόγραμμα συνεχιζόμενης επαλήθευσης διεργασίας (ongoing process verification).

5.5. Για την επικύρωση αξιοπιστίας προϊόντων που μεταφέρονται από την μια μονάδα σε άλλη ή μέσα στην ίδια μονάδα, ο αριθμός των παρτίδων επικύρωσης αξιοπιστίας μπορεί να μειωθεί με τη χρήση της προσέγγισης bracketing. Ωστόσο, η γνώση υπάρχοντος προϊόντος, περιλαμβανομένου και του περιεχομένου προηγούμενης επικύρωσης αξιοπιστίας, θα πρέπει να είναι διαθέσιμη. Για διαφορετικές περιεκτικότητες, μεγέθη παρτίδας και μεγέθη συσκευασίας/τύπους περιεκτών, μπορεί επίσης να χρησιμοποιείται προσέγγιση bracketing, εφόσον αιτιολογείται.

5.6. Για την μεταφορά μεταξύ μονάδων των παλαιών προϊόντων (legacy products), οι διεργασίες παραγωγής και οι έλεγχοι θα πρέπει να συμφωνούν με την άδεια κυκλοφορίας και να ικανοποιούν τα σε ισχύ πρότυπα για την άδεια κυκλοφορίας για το συγκεκριμένο τύπο προϊόντος. Αν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να υποβληθούν τροποποιήσεις στην άδεια κυκλοφορίας.

5.7. Η επικύρωση αξιοπιστίας διεργασίας θα πρέπει να καθορίζει αν όλα τα χαρακτηριστικά ποιότητας και οι παράμετροι της διεργασίας, που θεωρούνται σημαντικά για τη διασφάλιση της επικυρωμένης κατάστασης αξιοπιστίας και της αποδεκτής ποιότητας προϊόντος, μπορούν να ικανοποιούνται με συνέπεια από τη διεργασία. Η βάση επί της οποίας οι παράμετροι της διεργασίας και τα χαρακτηριστικά ποιότητας αναγνωρίστηκαν ως κρίσιμα ή μη, θα πρέπει να τεκμηριώνεται ξεκάθαρα, λαμβάνοντας υπόψη και τα αποτελέσματα των δραστηριοτήτων αξιολόγησης κινδύνου.

5.8. Κανονικά, οι παρτίδες που παράγονται για την επικύρωση αξιοπιστίας της διεργασίας θα πρέπει να είναι του ίδιου μεγέθους με τις παρτίδες εμπορικής κλίμακας και η χρήση διαφορετικών μεγεθών παρτίδας θα πρέπει να αιτιολογείται ή να καθορίζεται σε άλλες ενότητες του EudraLex, Τόμος 4.

5.9. Ο εξοπλισμός, οι εγκαταστάσεις, τα υποστηρικτικά συστήματα και τα συστήματα που χρησιμοποιούνται για την επικύρωση αξιοπιστίας θα πρέπει να έχουν αξιολογηθεί ως κατάλληλα. Οι μέθοδοι ελέγχου θα πρέπει να έχουν επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία τους για την προοριζόμενη χρήση.

5.10. Για όλα τα προϊόντα, ανεξάρτητα με την προσέγγιση που χρησιμοποιείται, η γνώση της διεργασίας από τις μελέτες ανάπτυξης ή άλλες πηγές θα πρέπει να είναι προσβάσιμη στην μονάδα παραγωγής, εκτός αν αιτιολογείται διαφορετικά, και να είναι η βάση για τις δραστηριότητες επικύρωσης αξιοπιστίας.

5.11. Για τις παρτίδες επικύρωσης αξιοπιστίας, μπορεί να εμπλακεί προσωπικό παραγωγής, ανάπτυξης ή μεταφοράς άλλων μονάδων. Οι παρτίδες θα πρέπει να παράγονται μόνο από εκπαιδευμένο προσωπικό σύμφωνα με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής με τη χρήση εγκεκριμένης τεκμηρίωσης. Αναμένεται το προσωπικό παραγωγής να εμπλέκεται στην παραγωγή των παρτίδων επικύρωσης αξιοπιστίας, ώστε να διευκολυνθεί η κατανόηση του προϊόντος.

5.12. Οι προμηθευτές των κρισίμων α΄ υλών και υλικών συσκευασίας θα πρέπει να εγκρίνονται πριν την παραγωγή των παρτίδων επικύρωσης αξιοπιστίας, διαφορετικά θα πρέπει να τεκμηριώνεται μία αιτιολόγηση βασισμένη στην εφαρμογή των αρχών διαχείρισης κινδύνου στην ποιότητα.

5.13. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να είναι διαθέσιμη η βασική γνώση της διεργασίας για την αιτιολόγηση του χώρου σχεδιασμού (αν χρησιμοποιείται) και για την ανάπτυξη κάθε μαθηματικού μοντέλου (αν χρησιμοποιείται) για να επιβεβαιώνεται η στρατηγική ελέγχου της διεργασίας.

5.14. Όπου οι παρτίδες επικύρωσης αξιοπιστίας απελευθερώνονται στην αγορά, αυτό θα πρέπει να ορίζεται εκ των προτέρων. Οι συνθήκες υπό τις οποίες παράγονται θα πρέπει να είναι απολύτως σύμφωνες με τους Κανόνες Καλής Παραγωγής, με τα κριτήρια αποδοχής της επικύρωσης αξιοπιστίας, με τα κριτήρια συνεχούς επαλήθευσης διεργασίας (αν χρησιμοποιείται) και με την άδεια κυκλοφορίας ή την άδεια κλινικής μελέτης.

5.15. Για την επικύρωση αξιοπιστίας υπό έρευνα φαρμακευτικών προϊόντων (IMP), αναφορά γίνεται στο Παράρτημα 13.

Ταυτόχρονη επικύρωση αξιοπιστίας (Concurrent Validation)

5.16. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου υπάρχει σημαντική σχέση κέρδους-κινδύνου για τον ασθενή, μπορεί να είναι αποδεκτό να μην ολοκληρωθεί το πρόγραμμα επικύρωσης αξιοπιστίας πριν από την έναρξη της παραγωγής ρουτίνας και να εφαρμοστεί ταυτόχρονη επικύρωση αξιοπιστίας. Ωστόσο, η απόφαση για την πραγματοποίηση ταυτόχρονης επικύρωσης αξιοπιστίας θα πρέπει να αιτιολογείται, να τεκμηριώνεται στο VMP για λόγους διαφάνειας και να εγκρίνεται από εξουσιοδοτημένο προσωπικό.

5.17. Όπου έχει υιοθετηθεί η προσέγγιση της ταυτόχρονης επικύρωσης αξιοπιστίας, θα πρέπει να υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι κάθε παρτίδα προϊόντος είναι ομοιογενής και ικανοποιεί τα καθορισμένα κριτήρια αποδοχής. Τα αποτελέσματα και το συμπέρασμα θα πρέπει να τεκμηριώνονται επίσημα και να είναι διαθέσιμα στο Ειδικευμένο Πρόσωπο πριν την πιστοποίηση της παρτίδας.

Παραδοσιακή επικύρωση αξιοπιστίας διεργασίας (Traditional process validation)

5.18. Στην παραδοσιακή προσέγγιση, ένας αριθμός παρτίδων τελικού προϊόντος παράγονται υπό συνθήκες παραγωγής ρουτίνας για να επιβεβαιωθεί η επαναληψιμότητα.

5.19. Ο αριθμός των παρτίδων που παρασκευάζονται και ο αριθμός των δειγμάτων που λαμβάνονται θα πρέπει να βασίζονται στις αρχές της διαχείρισης του κινδύνου στην ποιότητα, να επιτρέπουν να προσδιοριστούν το φυσιολογικό εύρος αποκλίσεων και οι τάσεις και να παρέχουν επαρκή δεδομένα για αξιολόγηση. Κάθε παραγωγός θα πρέπει να προσδιορίσει και αιτιολογήσει τον αριθμό των παρτίδων που είναι απαραίτητος για να επιδείξει υψηλό επίπεδο διασφάλισης ότι η διαδικασία είναι ικανή να παράγει συστηματικά ποιοτικό προϊόν.

5.20. Με τη επιφύλαξη του 5.19, γενικά θεωρείται αποδεκτό ότι κατ'ελάχιστο τρεις διαδοχικές παρτίδες που έχουν παραχθεί υπό συνθήκες παραγωγής ρουτίνας θα μπορούσαν να αποτελέσουν επικύρωση αξιοπιστίας μιας διεργασίας. Ένας διαφορετικός αριθμός παρτίδων μπορεί να αιτιολογηθεί λαμβάνοντας υπόψη αν χρησιμοποιούνται τυποποιημένες μέθοδοι παραγωγής και αν παρόμοια προϊόντα ή διεργασίες χρησιμοποιούνται ήδη στην μονάδα. Μια αρχική μελέτη επικύρωσης αξιοπιστίας με τρεις παρτίδες μπορεί να χρειάζεται να συμπληρωθεί με επιπλέον δεδομένα που θα ληφθούν από επόμενες παρτίδες ως μέρος της μελέτης συνεχούς επαλήθευσης διεργασίας.

5.21. Ένα πρωτόκολλο επικύρωσης αξιοπιστίας θα πρέπει να προετοιμάζεται, το οποίο θα καθορίζει τις κρίσιμες παραμέτρους διεργασίας (CPP), τα κρίσιμα χαρακτηριστικά ποιότητας (CQA) και τα σχετιζόμενα κριτήρια αποδοχής, που θα πρέπει να βασίζονται σε δεδομένα ανάπτυξης ή σε τεκμηριωμένη γνώση της διεργασίας.

5.22. Τα πρωτόκολλα επικύρωσης αξιοπιστίας θα πρέπει να περιλαμβάνουν, χωρίς να περιορίζονται, τα παρακάτω:

i. Μια σύντομη περιγραφή της διεργασίας και αναφορά στο σχετικό Κύριο Αρχείο Παραγωγής

ii. Καθήκοντα και αρμοδιότητες

iii. Περίληψη των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας (CQA) που θα διερευνηθούν

iv. Περίληψη των κρισίμων παραμέτρων διεργασίας (CPP) και των σχετιζόμενων ορίων

v. Περίληψη άλλων (μη κρίσιμων) χαρακτηριστικών και παραμέτρων που θα διερευνηθούν ή θα παρακολουθηθούν κατά την επικύρωση αξιοπιστίας, και τους λόγους για τους οποίους έχουν συμπεριληφθεί

vi. Κατάλογο του εξοπλισμού/εγκαταστάσεων που θα χρησιμοποιηθούν (περιλαμβανομένου του εξοπλισμού μέτρησης/παρακολούθησης/καταγραφής) μαζί με την κατάσταση βαθμονόμησης

vii. Κατάλογο με τις αναλυτικές μεθόδους και την επικύρωση αξιοπιστίας των μεθόδων, όπου απαιτείται
viii. Προτεινόμενους ελέγχους κατά την διάρκεια παραγωγής με κριτήρια αποδοχής και τον (τους) λόγο (λόγους) που καθένα από αυτά έχει επιλεγεί
ix. Επιπρόσθετους ελέγχους που θα πραγματοποιηθούν με τα κριτήρια αποδοχής
x. Το σχέδιο δειγματοληψίας και λογική που έχει επιλεγεί
xi. Τις μεθόδους καταγραφής και αξιολόγησης των αποτελεσμάτων
xii. Την διεργασία αποδέσμευσης και πιστοποίησης των παρτίδων (όπου απαιτείται)

Συνεχής επαλήθευση διεργασίας (Continuous process verification)

5.23. Για προϊόντα που έχουν αναπτυχθεί με την προσέγγιση της ποιότητας από το σχεδιασμό (quality by design), και έχει επιστημονικά οριστεί κατά την φάση της ανάπτυξης ότι η καθορισμένη στρατηγική ελέγχου παρέχει υψηλό βαθμό διασφάλισης της ποιότητας του προϊόντος, τότε η συνεχής επαλήθευση της διεργασίας μπορεί να εφαρμοστεί ως εναλλακτική της παραδοσιακής επικύρωσης αξιοπιστίας.

5.24. Η μέθοδος με την οποία η διεργασία θα επαληθεύεται, θα πρέπει να καθορίζεται. Θα πρέπει να υπάρχει επιστημονική στρατηγική ελέγχου για τα απαιτούμενα χαρακτηριστικά των εισερχομένων υλικών, των κρίσιμων χαρακτηριστικών ποιότητας και των κρίσιμων παραμέτρων διεργασίας για να επιβεβαιώνεται η υλοποίηση του προϊόντος. Θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνεται τακτική αξιολόγηση της στρατηγικής ελέγχου. Ως εργαλεία μπορούν να χρησιμοποιηθούν η Process Analytical Technology και ο πολυπαραγοντικός στατιστικός έλεγχος διεργασίας (multivariate statistical process control). Κάθε παραγωγός πρέπει να καθορίσει και να αιτιολογήσει τον αριθμό των παρτίδων που είναι απαραίτητος για να επιδείξει υψηλό επίπεδο διασφάλισης ότι η διαδικασία είναι ικανή να παράγει συστηματικά ποιοτικό προϊόν.

5.25. Οι γενικές αρχές που περιγράφονται στις 5.1-5.14 εξακολουθούν να εφαρμόζονται.

Υβριδική προσέγγιση (Hybrid approach)

5.26. Μια υβριδική μορφή της παραδοσιακής προσέγγισης και της συνεχούς επαλήθευσης διεργασίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί, όπου υπάρχει σημαντική ποσότητα γνώσης και κατανόησης του προϊόντος και της διεργασίας, οι οποίες έχουν αποκτηθεί από την παραγωγική εμπειρία και από ιστορικά στοιχεία παρτίδων.

5.27. Αυτή η προσέγγιση μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για κάθε δραστηριότητα επικύρωσης αξιοπιστίας μετά από αλλαγές ή κατά τη διάρκεια της συνεχιζόμενης επαλήθευσης διεργασίας ακόμα και αν για το προϊόν αρχικά η επικύρωση αξιοπιστίας είχε γίνει με την παραδοσιακή προσέγγιση.

Συνεχιζόμενη επαλήθευση διεργασίας κατά τον κύκλο ζωής (Ongoing Process Verification during Lifecycle)

5.28. Οι παράγραφοι 5.28-5.32 εφαρμόζονται και στις τρεις προσεγγίσεις της επικύρωσης αξιοπιστίας διεργασίας που αναφέρθηκαν παραπάνω, δηλαδή την παραδοσιακή, τη συνεχή και την υβριδική.

5.29. Οι παραγωγοί θα πρέπει να παρακολουθούν την ποιότητα του προϊόντος για να διασφαλίζουν ότι η κατάσταση ελέγχου διατηρείται σε όλο τον κύκλο ζωής του προϊόντος και ότι οι σχετικές τάσεις της διεργασίας αξιολογούνται.

5.30. Η έκταση και η συχνότητα της συνεχιζόμενης επαλήθευσης διεργασίας θα πρέπει να ανασκοπείται περιοδικά. Σε κάθε σημείο κατά τον κύκλο ζωής του προϊόντος, μπορεί να είναι κατάλληλο να τροποποιηθούν οι απαιτήσεις λαμβάνοντας υπόψη το τρέχον επίπεδο κατανόησης και απόδοσης της διεργασίας.

5.31. Η συνεχιζόμενη επαλήθευση διεργασίας θα πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με εγκεκριμένο πρωτόκολλο ή ισοδύναμα έγγραφα και αντίστοιχη έκθεση θα πρέπει να συντάσσεται για να τεκμηριώνονται τα αποτελέσματα που λαμβάνονται. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στατιστικά εργαλεία, όπου απαιτείται, για την υποστήριξη των αποτελεσμάτων σχετικά με την μεταβλητότητα και την ικανότητα μιας συγκεκριμένης διεργασίας, ώστε να διασφαλίζεται η κατάσταση ελέγχου.

5.32. Η συνεχιζόμενη επαλήθευση διεργασίας θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε όλο τον κύκλο ζωής του προϊόντος για την υποστήριξη της κατάστασης επικύρωσης αξιοπιστίας του προϊόντος, όπως αναφέρεται στην Ανασκόπηση Ποιότητας Προϊόντος (Product Quality Review). Οι σταδιακές αλλαγές διαχρονικά θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη και η ανάγκη για λήψη πρόσθετων ενεργειών, π.χ. αυξημένη δειγματοληψία, θα πρέπει να αξιολογείται.

6. ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ (VERIFICATION OF TRANSPORTATION)

6.1. Τα τελικά φαρμακευτικά προϊόντα, τα υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα, τα ημιέτοιμα (χύμα) προϊόντα και τα δείγματα θα πρέπει να μεταφέρονται από τις εγκαταστάσεις παραγωγής σύμφωνα με τις συνθήκες που καθορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας, την εγκεκριμένη επισήμανση, τον φάκελο προδιαγραφών του προϊόντος ή όπως αιτιολογείται από τον παραγωγό.

6.2. Αναγνωρίζεται ότι η επαλήθευση της μεταφοράς μπορεί να είναι δύσκολη εξαιτίας των μεταβλητών παραγόντων που εμπλέκονται, ωστόσο οι οδοί μεταφοράς θα πρέπει να ορίζονται ξεκάθαρα. Εποχιακές και άλλες διαφοροποιήσεις θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη κατά την επαλήθευση της μεταφοράς.

6.3. Μια αξιολόγηση κινδύνου θα πρέπει να πραγματοποιείται για να εξεταστεί η επίδραση, κατά τη διεργασία μεταφοράς, των μεταβλητών εκτός των συνθηκών που παρακολουθούνται ή ελέγχονται συνεχώς, π.χ. καθυστερήσεις κατά την μεταφορά, αστοχία των συσκευών παρακολούθησης, συμπλήρωση υγρού αζώτου, ευαισθησία του προϊόντος και άλλους σχετικούς παράγοντες.

6.4. Εξαιτίας των μεταβλητών συνθηκών που αναμένονται κατά την μεταφορά, θα πρέπει να πραγματοποιείται συνεχής παρακολούθηση και καταγραφή των κρισίμων περιβαλλοντικών συνθηκών που μπορεί να εκτεθεί το προϊόν, εκτός αν αιτιολογείται διαφορετικά.

7. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (VALIDATION OF PACKAGING)

7.1. Διαφοροποίηση στις παραμέτρους λειτουργίας του εξοπλισμού ειδικά κατά την πρωτογενή συσκευασία μπορεί να έχει σημαντική επίδραση στην ακεραιότητα και τη σωστή λειτουργία της συσκευασίας, π.χ. blister, φακελλίσκοι και στείρα συστατικά, και κατά συνέπεια θα πρέπει να ελέγχεται η καταλληλότητα του εξοπλισμού πρωτογενούς και δευτερογενούς συσκευασίας τελικών και χύμα προϊόντων.

7.2. Ο έλεγχος καταλληλότητας του εξοπλισμού που χρησιμοποιείται για πρωτογενή συσκευασία θα πρέπει να πραγματοποιείται στα ελάχιστα και μέγιστα όρια λειτουργίας που έχουν οριστεί για τις κρίσιμες παραμέτρους όπως θερμοκρασία, ταχύτητα μηχανής και πίεση σφράγισης ή άλλους παράγοντες.

8. ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ (QUALIFICATION OF UTILITIES)

8.1. Η ποιότητα του ατμού, νερού, αέρα, άλλων αερίων κ.α., θα πρέπει να επιβεβαιώνεται μετά την εγκατάσταση με τη χρήση των βημάτων ελέγχου καταλληλότητας που περιγράφονται στην ενότητα 3 παραπάνω.

8.2. Η περίοδος και η έκταση του ελέγχου καταλληλότητας θα πρέπει να αντανακλά και εποχιακές διακυμάνσεις, αν εφαρμόζεται, και την προβλεπόμενη χρήση του υποστηρικτικού συστήματος.

8.3. Θα πρέπει να πραγματοποιείται αξιολόγηση κινδύνου όπου μπορεί να υπάρχει άμεση επαφή με το προϊόν, π.χ. συστήματα θέρμανσης, εξαερισμού και κλιματισμού (HVAC), ή έμμεση επαφή, όπως μέσω ανταλλακτών θερμότητας, για να μετριαστούν οι κίνδυνοι αστοχίας.

9. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ(VALIDATION OF TEST METHODS)

9.1. Για όλες τις αναλυτικές μεθόδους που χρησιμοποιούνται κατά τον έλεγχο καταλληλότητας, την επικύρωση αξιοπιστίας ή τις ασκήσεις καθαρισμού, θα πρέπει να γίνει επικύρωση αξιοπιστίας με κατάλληλο όριο ανίχνευσης και ποσοτικοποίησης, όπου απαιτείται, όπως ορίζεται στο Κεφάλαιο 6 της EudraLex, Τόμος 4, Μέρος Ι.

9.2. Όπου πραγματοποιείται μικροβιακός έλεγχος του προϊόντος, η μέθοδος θα πρέπει να επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία της για να επιβεβαιωθεί ότι το προϊόν δεν επηρεάζει την ανάκτηση μικροοργανισμών.

9.3. Όπου πραγματοποιείται μικροβιακός έλεγχος επιφανειών των καθαρών χώρων, η επικύρωση της αξιοπιστίας θα πρέπει να πραγματοποιηθεί για την μέθοδο ελέγχου για να επιβεβαιώσει ότι οι παράγοντες απολύμανσης δεν επηρεάζουν την ανάκτηση των μικροοργανισμών.

10. ΕΠΙΚΥΡΩΣΗ Α ΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΥ (CLEANING VALIDATION)

10.1. Η επικύρωση της αξιοπιστίας καθαρισμού θα πρέπει να πραγματοποιείται ώστε να επιβεβαιώνεται η αποτελεσματικότητα κάθε διαδικασίας καθαρισμού για όλο τον εξοπλισμό, που έρχεται σε επαφή με το προϊόν. Παράγοντες προσομοίωσης μπορεί να χρησιμοποιηθούν μετά από κατάλληλη επιστημονική τεκμηρίωση. Όπου γίνεται ομαδοποίηση παρόμοιου τύπου εξοπλισμού, θα πρέπει να τεκμηριώνεται η επιλογή του συγκεκριμένου εξοπλισμού, ο οποίος επελέγη για την επικύρωση αξιοπιστίας καθαρισμού.

10.2. Ο οπτικός έλεγχος καθαριότητας είναι ένα σημαντικό τμήμα των κριτηρίων αποδοχής της επικύρωσης αξιοπιστίας καθαρισμού. Δεν είναι γενικά αποδεκτό να χρησιμοποιείται μόνο αυτό το κριτήριο. Επαναλαμβανόμενοι καθαρισμοί και επανέλεγχοι μέχρι να ληφθούν αποδεκτά αποτελέσματα καταλοίπων δεν θεωρείται αποδεκτή προσέγγιση.

10.3. Αναγνωρίζεται ότι ένα πρόγραμμα επικύρωσης αξιοπιστίας καθαρισμού μπορεί να χρειαστεί χρόνο να ολοκληρωθεί και η επικύρωση αξιοπιστίας με επαλήθευση μετά από κάθε παρτίδα να απαιτείται για ορισμένα προϊόντα, π.χ. υπό έρευνα φαρμακευτικά προϊόντα. Θα πρέπει να υπάρχουν επαρκή δεδομένα από την επαλήθευση για να υποστηρίξουν το συμπέρασμα ότι ο εξοπλισμός είναι καθαρός και διαθέσιμος για περαιτέρω χρήση.

10.4. Κατά την επικύρωση αξιοπιστίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο αυτοματισμός της διεργασίας καθαρισμού. Όπου χρησιμοποιείται αυτοματοποιημένη διεργασία καθαρισμού, θα πρέπει να επικυρώνεται η αξιοπιστία του καθορισμένου κανονικού ορίου λειτουργίας των υποστηρικτικών συστημάτων και του εξοπλισμού.

10.5. Για όλες τις διεργασίες καθαρισμού θα πρέπει να πραγματοποιείται αξιολόγηση για τον καθορισμό των μεταβλητών παραγόντων που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα και την απόδοση του καθαρισμού, π.χ. χειριστές, το επίπεδο της λεπτομέρειας στις διαδικασίες όπως χρόνοι έκπλυσης κ.α. Αν αναγνωριστούν μεταβλητοί παράγοντες, η χείριστη περίπτωση καταστάσεων θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως βάση των μελετών επικύρωσης αξιοπιστίας.

10.6. Τα όρια για την μεταφορά των υπολειμμάτων του προϊόντος θα πρέπει να βασίζονται σε τοξικολογική αξιολόγηση [1]. Η αιτιολόγηση των συγκεκριμένων ορίων θα πρέπει να τεκμηριώνεται με αξιολόγηση κινδύνου που περιλαμβάνει όλες τις απαραίτητες αναφορές. Όρια θα πρέπει να ορίζονται για την απομάκρυνση των παραγόντων καθαρισμού που χρησιμοποιούνται. Τα κριτήρια αποδοχής θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη το πιθανό αθροιστικό αποτέλεσμα των πολλαπλών στοιχείων του εξοπλισμού κατά τη διάρκεια της διεργασίας.

10.6.1. Τα θεραπευτικά μακρομόρια και πεπτίδια είναι γνωστό ότι αποικοδομούνται και αποδιατάσσονται όταν εκτίθενται σε ακραίες τιμές pH και/ή θερμότητα, και μπορεί να γίνουν φαρμακολογικά αδρανή. Επομένως, η τοξικολογική αξιολόγηση μπορεί να μην εφαρμόζεται σε αυτές τις περιπτώσεις.

10.6.2. Εάν δεν είναι δυνατός ο έλεγχος για συγκεκριμένα υπολείμματα, άλλες αντιπροσωπευτικές παράμετροι μπορούν να επιλεγούν, π.χ. Ολικός Οργανικός Άνθρακας (TOC) και αγωγιμότητα.

10.7. Ο κίνδυνος από μικροβιακή επιμόλυνση και λόγω ενδοτοξινών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την ανάπτυξη των πρωτοκόλλων επικύρωσης αξιοπιστίας καθαρισμού.

10.8. Η επίδραση του χρόνου μεταξύ της παραγωγής και καθαρισμού και μεταξύ καθαρισμού και χρήσης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τον καθορισμό των χρόνων αναμονής «βρώμικου» και «καθαρού» για τη διεργασία καθαρισμού.

10.9. Όπου πραγματοποιείται παραγωγή σε καμπάνιες, η επίδραση της ευκολίας του καθαρισμού στο τέλος της καμπάνιας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και το μέγιστο μέγεθος της καμπάνιας (σε χρόνο και/ή αριθμό παρτίδων) θα πρέπει να είναι η βάση για την επικύρωση αξιοπιστίας καθαρισμού.

10.10. Όπου χρησιμοποιείται η προσέγγιση της χείριστης περίπτωσης προϊόντος ως μοντέλο της επικύρωσης αξιοπιστίας καθαρισμού, θα πρέπει να παρέχεται το επιστημονικό σκεπτικό για την επιλογή της χείριστης περίπτωσης προϊόντος και θα πρέπει να αξιολογείται η

1 EMA Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities

επίδραση των νέων προϊόντων στην μονάδα. Τα κριτήρια για την επιλογή της χείριστης περίπτωσης μπορεί να περιλαμβάνουν την διαλυτότητα, την ευκολία καθαρισμού, την τοξικότητα και την δραστικότητα.

10.11. Τα πρωτόκολλα της επικύρωσης αξιοπιστίας καθαρισμού θα πρέπει να καθορίζουν ή να κάνουν αναφορά στα σημεία δειγματοληψίας, το σκεπτικό για την επιλογή αυτών των σημείων και να καθορίζουν τα κριτήρια αποδοχής.

10.12. Η δειγματοληψία θα πρέπει να πραγματοποιείται με λήψη επιχρισμάτων (swabbing) και/ή έκπλυση ή με άλλους τρόπους ανάλογα με τον εξοπλισμό παραγωγής. Τα υλικά δειγματοληψίας και η μέθοδος δεν θα πρέπει να επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Θα πρέπει να αποδεικνύεται ότι είναι δυνατή η ανάκτηση από τα υλικά του εξοπλισμού που λαμβάνεται δείγμα και που έρχονται σε επαφή με το προϊόν, με όλες τις μεθόδους δειγματοληψίας που χρησιμοποιούνται.

10.13. Η διαδικασία καθαρισμού θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κατάλληλο αριθμό επαναλήψεων, βάση της αξιολόγησης κινδύνου, και να ικανοποιεί τα κριτήρια αποδοχής, ώστε να αποδεικνύεται ότι η μέθοδος καθαρισμού έχει επικυρωθεί ως προς την αξιοπιστία της.

10.14. Όπου η διεργασία καθαρισμού είναι αναποτελεσματική ή δεν είναι κατάλληλη για κάποιο εξοπλισμό, θα πρέπει να χρησιμοποιείται ιδιαίτερος εξοπλισμός ή να λαμβάνονται άλλα μέτρα για κάθε προϊόν, όπως προβλέπεται στα Κεφάλαια 3 και 5, της EudraLex, Τόμος 4, Μέρος Ι.

10.15. Όπου πραγματοποιείται καθαρισμός του εξοπλισμού με το χέρι, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να επιβεβαιώνεται η αποτελεσματικότητα της χειρονακτικής διεργασίας με αιτιολογημένη συχνότητα.

11. ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΛΛΑΓΩΝ (CHANGE CONTROL)

11.1. Ο έλεγχος αλλαγών είναι σημαντικό τμήμα της διαχείρισης γνώσης και θα πρέπει να χειρίζεται στα πλαίσια του φαρμακευτικού συστήματος ποιότητας.

11.2. Θα πρέπει να υπάρχουν γραπτές διαδικασίες που να περιγράφουν τις ενέργειες που θα πραγματοποιούνται αν προτείνεται μια σχεδιασμένη αλλαγή σε α' ύλη, συστατικό προϊόντος, διεργασία, εξοπλισμό, εγκαταστάσεις, εύρος προϊόντος, μέθοδο παραγωγής ή ελέγχου, μέγεθος παρτίδας, χώρο σχεδιασμού ή κάθε άλλη αλλαγή κατά τον κύκλο ζωής που μπορεί να επηρεάσει την ποιότητα του προϊόντος ή την επαναληψιμότητα.

11.3. Όπου χρησιμοποιείται ο χώρος σχεδιασμού, η επίδραση σε αλλαγές στον χώρο σχεδιασμού θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με τον εγκεκριμένο στην άδεια κυκλοφορίας χώρο σχεδιασμού και θα πρέπει να αξιολογείται η ανάγκη για δράσεις σε κανονιστικό επίπεδο.

11.4. Η διαχείριση κινδύνου στην ποιότητα θα πρέπει να χρησιμοποιείται για να αξιολογηθούν σχεδιασμένες αλλαγές ώστε να προσδιοριστεί η πιθανή επίδραση στην ποιότητα του προϊόντος, στα φαρμακευτικά συστήματα ποιότητας, στην τεκμηρίωση, στην επικύρωση αξιοπιστίας, στη κανονιστική κατάσταση, στη βαθμονόμηση, στη συντήρηση και σε κάθε άλλο σύστημα, για να αποφευχθούν ανεπιθύμητες επιπτώσεις και για να σχεδιαστεί η απαραίτητη επικύρωση αξιοπιστίας διεργασίας, η επαλήθευση και οι ενέργειες επανελέγχου καταλληλότητας.

11.5. Οι αλλαγές θα πρέπει να αδειοδοτούνται και να εγκρίνονται από υπεύθυνα πρόσωπα ή άλλο σχετικό προσωπικό σύμφωνα με το φαρμακευτικό σύστημα ποιότητας.

11.6. Υποστηρικτικά στοιχεία, π.χ. αντίγραφα εγγράφων, θα πρέπει να ανασκοπούνται για να επιβεβαιωθεί ότι η επίδραση της αλλαγής έχει αποδειχθεί πριν από την τελική έγκριση.

11.7. Μετά την εφαρμογή, και όπου απαιτείται, μια αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αλλαγής θα πρέπει να διεξάγεται για να επιβεβαιωθεί ότι η αλλαγή ήταν επιτυχής.

12. ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ

Στη συνέχεια δίνονται ορισμοί των όρων που σχετίζονται με τον έλεγχο καταλληλότητας και την επικύρωση αξιοπιστίας που δεν δίνονται σε άλλες ενότητες της πρόσφατης έκδοσης του EudraLex, Τόμος 4.

Προσέγγιση bracketing (Bracketing approach). Μια επιστημονική και βασιζόμενη στον κίνδυνο προσέγγιση, σύμφωνα με την οποία μόνο παρτίδες που βρίσκονται στα άκρα προκαθορισμένων και αιτιολογημένων παραγόντων σχεδιασμού, π.χ. περιεκτικότητα, μέγεθος παρτίδας και/ή συσκευασίας, εξετάζονται κατά τη διάρκεια της διεργασίας επικύρωσης αξιοπιστίας. Ο σχεδιασμός προϋποθέτει ότι η επικύρωση αξιοπιστίας των ενδιάμεσων επιπέδων αντιπροσωπεύεται από την επικύρωση αξιοπιστίας των ακραίων. Κατά την επικύρωση αξιοπιστίας ενός εύρους περιεκτικοτήτων, η προσέγγιση bracketing μπορεί να εφαρμοστεί εάν οι περιεκτικότητες είναι οι ίδιες ή πολύ κοντά σε σχέση με την σύνθεση, π.χ. για ένα εύρος δισκίου που φτιάχνεται με διαφορετικά βάρη συμπίεσης της ίδιας βασικής κοκκιοποίησης ή ενός εύρους κάψουλας που παράγεται με το γέμισμα διαφορετικών βαρών της ίδιας βασικής σύνθεσης σε διαφορετικά μεγέθη καψουλών. Η προσέγγιση bracketing μπορεί να εφαρμοστεί σε διαφορετικά μεγέθη περιεκτών ή διαφορετικά γεμίσματα στο ίδιο σύστημα κλεισίματος περιεκτών.

Έλεγχος Αλλαγών (Change Control). Ένα επίσημο σύστημα με το οποίο προσωπικό με τα κατάλληλα προσόντα ανασκοπούν προτεινόμενες ή πραγματικές αλλαγές που μπορεί να επηρεάσουν την κατάσταση επικύρωσης αξιοπιστίας των εγκαταστάσεων, των συστημάτων, του εξοπλισμού ή των διεργασιών. Η πρόθεση είναι ο προσδιορισμός της ανάγκης λήψης δράσεων ώστε να διασφαλιστεί και να τεκμηριωθεί ότι το σύστημα παραμένει σε κατάσταση επικυρωμένης αξιοπιστίας.

Επικύρωση αξιοπιστίας καθαρισμού (Cleaning Validation). Επικύρωση αξιοπιστίας καθαρισμού είναι η ύπαρξη τεκμηριωμένων αποδείξεων ότι μια εγκεκριμένη διαδικασία καθαρισμού θα απομακρύνει, με επαναληψιμότητα, το προηγούμενο προϊόν ή τους παράγοντες καθαρισμού που χρησιμοποιούνται στον εξοπλισμό, κάτω από το επιστημονικά τεκμηριωμένο μέγιστο επιτρεπόμενο όριο μεταφοράς.

Επαλήθευση καθαρισμού (Cleaning verification). Η συλλογή αποδείξεων μέσω χημικών αναλύσεων μετά από κάθε παρτίδα/καμπάνια για να δειχθεί ότι τα υπολείμματα προηγούμενων προϊόντων ή παραγόντων καθαρισμού έχουν μειωθεί κάτω από το επιστημονικά τεκμηριωμένο μέγιστο επιτρεπόμενο όριο μεταφοράς.

Ταυτόχρονη επικύρωση αξιοπιστίας (Concurrent Validation). Η επικύρωση αξιοπιστίας που πραγματο-

ποιείται σε εξαιρετικές περιπτώσεις και αιτιολογείται στη βάση του σημαντικού οφέλους του ασθενή, όπου το πρωτόκολλο επικύρωσης αξιοπιστίας εκτελείται ταυτόχρονα με την εμπορική χρήση των παρτίδων επικύρωσης αξιοπιστίας.

Συνεχής επαλήθευση διεργασίας (Continuous process verification). Εναλλακτική προσέγγιση της διεργασίας επικύρωσης αξιοπιστίας, στην οποία η επίδοση της παραγωγικής διεργασίας παρακολουθείται και αξιολογείται συνεχώς. (ICH Q8).

Στρατηγική ελέγχου (Control Strategy). Ένα σχεδιασμένο σύνολο ελέγχων που προκύπτουν από την κατανόηση του προϊόντος ή της διεργασίας, που διασφαλίζει την απόδοση της διεργασίας και την ποιότητα του προϊόντος. Οι έλεγχοι μπορεί να περιλαμβάνουν παραμέτρους και χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την φαρμακευτική ουσία και τα υλικά και τα συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος, τις συνθήκες λειτουργίας των εγκαταστάσεων και του εξοπλισμού, τους in-process ελέγχους, τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος και τις σχετιζόμενες μεθόδους και τη συχνότητα παρακολούθησης και ελέγχου. (ICH Q10)

Κρίσιμη παράμετρος διεργασίας (Critical process parameter) (CPP). Μια παράμετρος διεργασίας, η μεταβλητότητα της οποίας έχει επίδραση σε ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό ποιότητας και κατά συνέπεια θα πρέπει να παρακολουθείται ή να ελέγχεται για να διασφαλίζεται ότι η διεργασία παράγει την επιθυμητή ποιότητα (ICH Q8).

Κρίσιμο χαρακτηριστικό ποιότητας (Critical quality attribute) (CQA). Μια φυσική, χημική, βιολογική ή μικροβιολογική ιδιότητα ή χαρακτηριστικό, που θα πρέπει να βρίσκεται μεταξύ εγκεκριμένου ορίου, εύρους ή κατανομής για να διασφαλίζεται η επιθυμητή ποιότητα προϊόντος. (ICH Q8)

Έλεγχος καταλληλότητας σχεδιασμού (Design qualification) (DQ). Η τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι ο προτεινόμενος σχεδιασμός των εγκαταστάσεων, συστημάτων και εξοπλισμού είναι κατάλληλος για την χρήση που προορίζεται.

Χώρος σχεδιασμού (Design Space). Ο πολυδιάστατος συνδυασμός και αλληλεπίδραση μεταξύ μεταβλητών, π.χ. χαρακτηριστικά υλικών, και παραμέτρων διεργασίας, που έχει αποδειχθεί ότι διασφαλίζουν την ποιότητα. Η εργασία μέσα στον χώρο σχεδιασμού δεν θεωρείται ως αλλαγή. Μετακίνηση εκτός του χώρου σχεδιασμού θεωρείται αλλαγή και φυσιολογικά προκαλεί την έναρξη μετεγκριτικής διεργασίας τροποποίησης. Ο χώρος σχεδιασμού προτείνεται από τον αιτούντα και αποτελεί αντικείμενο κανονιστικής αξιολόγησης και έγκρισης. (ICH Q8)

Έλεγχος καταλληλότητας εγκατάστασης (Installation Qualification) (IQ). Η τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι οι εγκαταστάσεις, τα συστήματα και ο εξοπλισμός, όπως είναι εγκατεστημένα ή τροποποιημένα, συμφωνούν με το εγκεκριμένο σχέδιο και τις συστάσεις του κατασκευαστή τους.

Διαχείριση γνώσης (Knowledge management). Μια συστηματική προσέγγιση για την απόκτηση, ανάλυση, αποθήκευση και διασπορά πληροφοριών (ICH 10).

Κύκλος ζωής (Lifecycle). Όλες οι φάσεις της ζωής ενός προϊόντος, εξοπλισμού ή εγκατάστασης από την αρχική ανάπτυξη ή χρήση μέχρι τη διακοπή της χρήσης.

Συνεχιζόμενη επαλήθευση διεργασίας (Ongoing Process Verification ή Continued process verification). Τεκμηριωμένες αποδείξεις ότι η διεργασία παραμένει σε κατάσταση ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής για εμπορική χρήση.

Έλεγχος καταλληλότητας λειτουργίας (Operational Qualification) (OQ). Η τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι οι εγκαταστάσεις, τα συστήματα και ο εξοπλισμός, όπως εγκαταστάθηκαν ή τροποποιήθηκαν, λειτουργούν όπως πρέπει σε όλα τα αναμενόμενα εύρη λειτουργίας.

Έλεγχος καταλληλότητας απόδοσης (Performance Qualification) (PQ). Η τεκμηριωμένη επαλήθευση ότι τα συστήματα και ο εξοπλισμός μπορούν να λειτουργούν αποτελεσματικά και με επαναλήψιμο τρόπο με βάση μια εγκεκριμένη διεργασία και την προδιαγραφή του προϊόντος.

Επικύρωση αξιοπιστίας διεργασίας (Process Validation). Η τεκμηριωμένη απόδειξη ότι η διεργασία, μέσα στα καθορισμένα όρια παραμέτρων, μπορεί να λειτουργεί αποτελεσματικά και με επαναλήψιμο τρόπο, ώστε να παράγει ένα φαρμακευτικό προϊόν που ικανοποιεί τις προκαθορισμένες προδιαγραφές και τα χαρακτηριστικά ποιότητας.

Υλοποίηση προϊόντος (Product realization). Η επίτευξη ενός προϊόντος με τα χαρακτηριστικά ποιότητας που ικανοποιεί τις ανάγκες των ασθενών, των επαγγελματιών υγείας, των κανονιστικών αρχών και των απαιτήσεων των εσωτερικών πελατών. (ICH Q 10)

Εκ των προτέρων επικύρωση αξιοπιστίας (Prospective Validation). Η επικύρωση αξιοπιστίας που πραγματοποιείται πριν την παραγωγή ρουτίνας προϊόντων που προορίζονται για πώληση.

Ποιότητα από τον σχεδιασμό (Quality by design). Μια συστηματική προσέγγιση που ξεκινά με προκαθορισμένους στόχους και δίνει έμφαση στην κατανόηση του προϊόντος και της διεργασίας και στον έλεγχο της διεργασίας, βασισμένη σε επιστημονικά στοιχεία και τη διαχείριση κινδύνου στην ποιότητα.

Διαχείριση κινδύνου στην ποιότητα (Quality risk management). Μια συστηματική διεργασία για την αξιολόγηση, τον έλεγχο, την επικοινωνία και την ανασκόπηση των κινδύνων για την ποιότητα σε όλο τον κύκλο ζωής. (ICH Q9)

Παράγοντες προσομοίωσης (Simulated agents). Ένα υλικό που προσεγγίζει τα φυσικά και, όπου είναι εφικτό, τα χημικά χαρακτηριστικά π.χ. ιξώδες, μέγεθος σωματιδίων, pH, κ.α., του προϊόντος υπό επικύρωση αξιοπιστίας.

Κατάσταση ελέγχου (State of control). Μία κατάσταση στην οποία το σύνολο των ελέγχων c διασφαλίζει σταθερά την αποδεκτή απόδοση της διεργασίας και την ποιότητα του προϊόντος.

Παραδοσιακή προσέγγιση (Traditional approach). Μια προσέγγιση ανάπτυξης προϊόντος όπου τα σημεία ρύθμισης και το εύρος λειτουργίας των παραμέτρων της διεργασίας έχουν καθοριστεί ώστε να διασφαλίζουν επαναληψιμότητα.

Χείριστη περίπτωση (Worst Case). Μία κατάσταση ή σύνολο καταστάσεων, που περιλαμβάνουν ανώτατα και κατώτατα όρια και συνθήκες, στα πλαίσια των τυποποιημένων διαδικασιών λειτουργίας, που αποτελούν την μεγαλύτερη πιθανότητα να αποτύχει το προϊόν ή η διεργασία, σε σύγκριση με τις ιδανικές συνθήκες. Αυτές

οι συνθήκες δεν προάγουν απαραίτητα την αποτυχία του προϊόντος ή της διεργασίας.

Προδιαγραφές απαιτήσεων χρήστη (User requirements Specification) (URS). Το σύνολο των απαιτήσεων του ιδιοκτήτη, του χρήστη και των μηχανικών απαιτήσεων, που είναι απαραίτητες και επαρκείς για τη δημιουργία ενός εφικτού σχεδίου που ικανοποιεί τον επιδιωκόμενο σκοπό του συστήματος.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Η Πρόεδρος του Δ.Σ.

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΑΝΤΩΝΙΟΥ

02029613112150012

ΑΠΟ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΟΥ 34 * ΑΘΗΝΑ 104 32 * ΤΗΛ. 210 52 79 000 * FAX 210 52 21 004